

泌尿器科術後患者に対するアミノベンジル・ ペニシリン (AB-PC) の経静脈的投与について

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任：小田完五教授)

三品輝男 村田庄平
大江宏 岩本稔

INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF AMINO BENZYL-PENICILLIN AFTER UROLOGICAL OPERATIONS

Teruo MISHINA, Shohei MURATA, Hiroshi OOE and Minoru IWAMOTO

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. K. Oda, M. D.)

- 1 Intravenous administration of 2 gms aminobenzyl-penicillin twice a day was used to protect postoperative infection to 30 urological patients.
- 2 Preoperative and postoperative values of Ht, WBC, S-GOT, S-GPT, total protein, BUN and PSP were compared.
- 3 Twenty-one of 30 cases (70%) showed sufficient effects to protect postoperative infection.
- 4 Side effects on bone marrow, liver and kidney were scarcely observed in our trial.
- 5 Drug eruption was observed in one of 30 cases.

はじめに

近年各種抗生物質の台頭は術後創感染予防にも画期的な効果をもたらした。とくに泌尿器科領域の手術は術野が感染尿路と接している場合が多く、術後創感染予防には broad spectrum の抗生物質であること、また術対象に高齢者が多い関係で、術後早期経口摂取不可能のため、静注あるいは筋注が可能で、さらに各臓器機能が若年者に比し poor risk のものが多いため、腎および肝機能障害のできる限り少ない抗生物質であることが要求される。

以上の観点より、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に作用する broad spectrum の合成ペニシリンで、筋注、静注いずれも可能である aminobenzyl-penicillin (sodium 6-[D-(-)- α -amino phenylacetamido]penicillanate) を明治製菓より提供をうけ、泌尿器科手術患者に応用したので報告する。

治験方法

1972年2月より1972年5月末までの当科入院患者中より、30例の手術患者を選び、術当日よりピクシ

ン朝夕2gずつ経静脈性に投与した。投薬日数は4～13日、平均7.5日であった。

対象となった症例の手術術式と例数は Table 1 のごとくで、腎部分切除術3例、腎摘出術4例、腎尿管全摘出+膀胱部分切除術2例、峡部離断術+腎盂切石術1例、腎盂切石術3例、腎盂形成術1例、両側尿管皮膚瘻術2例、尿管切石術4例、Politano-Leadbetter 氏手術1例、膀胱腫瘍切除術1例、膀胱部分切除術1例、前立腺被膜下摘出術6例、膀胱全摘出+回腸導管形成術1例の計30例である。

これら手術患者についての創治癒状況、②術前、翌日および術後7日目の Ht 値、白血球数、BUN、③術前後の SGOT、SGPT、総蛋白、PSP 値の変動をみ、このデータより、経静脈的投与によるピクシリンの効果および副作用について検索した。

治験結果

上記術後30例中21例(70%)に一次治癒がみられ、No. 1は薬疹発生のため5日目よりCETに薬物変更した。9例(30%)に瘻孔形成がみられ、瘻孔形成患者中No. 19は解熱をみないため、術後6日目に本剤か

Table 1

症例	年令	性	病名	術名	投与方法 (静注) (g×回数 ×日数)	創治癒	Ht			WBC		
							preop	2日目	7日目	preop	2日目	7日目
1	40	男	左腎結石	左腎部分切除術	2×2×4	一次治癒	44	42	43	5500	14300	6200
2	38	男	両腎結石	右腎部分切除術	2×2×7	〃	46	39	39	6000	8900	5000
3	58	男	左腎結石	左腎部分切除術	2×2×7	〃	43	40	33	4600	11100	4900
4	37	男	右腎結石	右腎摘出術	2×2×6	〃	52	48	42	7800	14300	8500
5	53	女	左腎結石	左腎摘出術	2×2×7	〃	35	34	38	9000	10800	6500
6	59	女	左腎結石	左腎摘出術	2×2×7	〃	31	31	34	7700	13500	7400
7	39	女	左腎結石	左腎摘出術	2×2×7	〃	40	51	51	4000	17900	10500
8	60	女	右腎盂腫瘍	右腎尿管全摘出+膀胱部分切除	2×2×7	〃	39	39	34	4900	12400	9300
9	67	男	左腎盂腫瘍	左腎尿管全摘出+膀胱部分切除	2×2×7	〃	45	38	36	8700	14000	10900
10	52	男	馬蹄鉄腎左腎結石	峡部離断術左腎盂切石術	2×2×10	〃	47	44	37	9000	17300	7900
11	40	女	右腎盂結石	右腎盂切石術	2×2×10	〃	33	28	31	4900	10200	5900
12	66	男	両側尿管皮膚瘻石	右腎盂切石術	2×2×13	瘻孔形成	30	33	32	7700	12700	6600
13	27	男	右腎結石	右腎盂切石術	2×2×9	〃	56	53	50	7000	14000	7300
14	29	男	左水腎症	左腎盂成形術	2×2×8	一次治癒	45	41	42	6200	11400	6000
15	57	男	膀胱腫瘍	両側尿管皮膚瘻	2×2×12	〃	28	25	36	10100	10700	8400
16	58	男	膀胱腫瘍	〃	2×2×9	瘻孔形成	46	39	34	7300	8700	7100
17	61	男	右尿管結石	右尿管切石術	2×2×7	一次治癒	38	36	35	6000	11800	5900
18	22	男	左尿管結石	左尿管切石術	2×2×5	〃	43	39	41	4500	10200	5100
19	54	女	左尿管結石	左尿管切石術	2×2×5	瘻孔形成	39	38	35	5700	9200	8200
20	22	女	右尿管結石左腎結石	右尿管切石術	2×2×7	一次治癒	37	35	34	5700	91100	7300
21	30	女	両水腎症	ポリターノリードベッター氏手術	2×2×7	瘻孔形成	38	34	41	5600	15700	8900
22	61	女	膀胱腫瘍	腫瘍部分切除術	2×2×6	一次治癒	42	38	35	7000	12800	7500
23	81	男	膀胱腫瘍膀胱破裂	膀胱部分切除術	2×2×8	瘻孔形成	38	37	34	7100	12800	5900
24	68	男	前立腺肥大症	前立腺摘出術	2×2×6	一次治癒	47	45	42	7300	13500	8700
25	58	男	〃	〃	2×2×7	瘻孔形成	46	44	39	7700	12600	8900
26	70	男	〃	〃	2×2×6	一次治癒	47	39	37	5900	13900	7300
27	77	男	〃	〃	2×2×7	〃	46	40	37	6800	17100	9100
28	81	男	〃	〃	2×2×7	瘻孔形成	36	39	36	7400	17700	8400
29	71	男	〃	〃	2×2×7	一次治癒	41	30	42	6500	13400	6000
30	60	男	膀胱腫瘍	膀胱全摘出+回腸導管	2×2×7	瘻孔形成	42	38	39	6000	13200	9000

ら CET に変更している。また瘻孔形成患者の尿および創よりの細菌培養をおこない、No.12, No.16, No.21, No.28, No.30 の5例は陽性、残りの4例は陰性であった。培養された菌は *Klebsiella* 2例, *E. coli* 1例, *Pseudomonas* 1例, unknown Gram-negative bacilli 1例で、disk 法では unknown Gram-negative bacilli を除く4株は AB-PC 耐性であった。

血中白血球数変動をみると当然のことながら、術翌日には全症例にいったん上昇がみられるが、1週間後

には8600以上の異常値を示すつぎの8例を除きほとんどが正常値の範囲内にかえっている。すなわち一次的治癒中の5例と瘻孔形成中の3例に異常値がみられた。

Ht 値についてその変動をみると、術中または術後出血、輸血などの処置のためその値の比較は困難であるが、術翌日および7日目に低下の傾向がみられた。

SGOT 値および SGPT 値について術前後の値の比較をおこなってみると No.23 を除いて他の29症例は

Table 2

症 例	SGOT		SGPT		total protein		BUN			PSP				合 併 症
	preop	7 日 目	preop	7 日 目	preop	7 日 目	preop	2 日 目	7 日 目	preop		postop		
										15分値	120分 値	15分値	120分 値	
1					7.2	7.2	18	21	16	25	75	20	70	薬 疹
2	25	27	20	25	7.8	7.6	16	17	12	20	55	20	50	—
3					7.2	7.2	18	19	17	25	70	25	70	—
4	18	20	17	18	7.4	7.3	16	20	13	35	65	35	70	—
5					6.4	6.2	15	31	15	30	70	35	70	—
6	23	25	17	20	8.0	8.1	20	18	15	20	70	25	75	—
7	25	20	15	20	7.4	7.6	10	18	10	25	70	25	70	—
8					7.0	6.8	17	18	20	20	45	25	50	—
9	20	37	18	30	7.0	6.0	19	24	21	20	60	20	60	—
10					7.2	7.0	14	15	14	25	70	25	80	消化性潰瘍
11	18	20	20	22	7.2	7.2	17	19	11					—
12	25	20	30	27	6.8	6.8	27	30	14	10	50	15	60	—
13					7.0	7.0	9	9	11	35	75	35	75	—
14	51	30	33	20	7.4	7.4	19	18	16	2	50	25	70	—
15					6.8	7.3	92	90	37					—
16					8.6	8.5	38	23	20					—
17	30	46	40	43	7.6	7.6	35	14	19					—
18					7.2	7.2	14	20	13	25	70	30	85	AB-PC内服に変更
19	20	25	30	35	7.4	7.4	15	21	14					—
20					6.6	6.6	12	18	11	25	80	25	80	6日目に解熱せずCETに変更
21					6.7	6.2	13	20	15	25	45			—
22	15	16	17	15	7.2	7.2	21	21	21	17	45			—
23	90	115	25	65	6.2	6.0	23	25	17					7日目より黄疸
24	36	30	30	30	6.4	6.4	12	12	11	15	45			—
25	20	18	23	25	8.4	7.0	17	14	11	25	65			—
26					7.4	7.0	16	14	12	0	55			—
27					6.2	6.0	20	25	14	25	55			—
28	37	44	23	31	7.2	6.8	16	25	15	10	45	15	60	—
29	20	21	15	17	7.6	7.7	21	23	16	15	60	20	65	—
30	25	30	20	35	7.2	6.9	18	25	17	20	60	20	67	血 清 肝 炎

Table 3

症 例	分 離 菌	SM	CP	TC	SA	KM	CL	NB	PB	NA	AB-PC	CER	CEX	CB-PC	CET	GM
No. 8	<i>E. coli</i>	++	-	++	-	-	+	-	++	-	-	-	++	-	-	++
No. 10	<i>E. coli</i>	++	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
No. 11	<i>E. coli</i>	+	+	++	-	++	-	-	-	-	-	++	++	-	-	++
No. 12	<i>Klebsiella</i>	++	-	+	-	+	-	-	++	+	-	-	-	-	-	++
No. 16	<i>unknown gram negative bacilli</i>	++	+	++	-	++	-	-	-	-	++	-	+	-	-	-
No. 21	<i>Klebsiella</i>	++	-	-	-	+	-	-	++	-	-	+	+	-	-	-
No. 28	<i>E. coli</i>	++	-	++	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
No. 30	<i>Pseudomonas</i>	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	+	-	++

正常値内の変動がみられただけであった。No. 23は術後 AB-PC 1日4g 投与中なんら原因なく8日目に黄疸を発生した。そこで投与量を1日1gに減量し、肝ひ護剤の投与をおこなったところ、約1週後に黄疸は消失し、内科的検索にて閉塞性肝障害の疑いがもたれた。

総蛋白では術前後を通じてほとんど変動はみられなかった。

腎機能への影響をみると、No. 6, 12, 16, 17, 22, 23, 27および29ではBUNは術前すでに軽度上昇していたが、術後1週目にはほぼ正常値に復し、術前92mg/dlと中等度のazotaemiaがみられたNo. 15においても著明な改善がみられた。その他の症例は術前後ともに正常値内の変動を示したにすぎない。PSP検査結果について術前後を比較してみると全般を通じて術後に腎機能改善の傾向がうかがわれた。

副作用としてはNo. 1に薬疹がみられたので投薬をCETに変更した。

副作用と速断はできないが、No. 10に消化性潰瘍、No. 23に黄疸、No. 30に血清肝炎が合併した。

考 察

術後創感染防止の目的で泌尿器科術後の患者30例にAB-PC 2gずつを朝夕経静脈的に投与し、その効果を判定するにあたって創の一次的治癒と同時に術後1週間白血球数8500以下を著効とすると30例中16例で53.3%がこれに相当し、創の一次的治癒はあるが術後7日目白血球数8600以上を有効とすると30例中5例で16.7%がこれにあたる。創の一次的治癒を阻害する因子として①低蛋白血症、②創面への緊張負荷、③循環障害、④血腫形成、⑤細菌感染などが考えられ、術後の瘻孔形成をすぐさま抗生物質無効と判定することはできないが、これをいちおう無効とするならば30例中9例(30%)がこれにあたる。このことは最小限にみても有効率は30例中21例(70%)ということになる。

AB-PCが臨床的に応用された当初はかなりの有効率であったが、すでにAB-PCが臨床的に応用されて8年あまりも経過し、かなりのAB-PC耐性菌が出現するようになった。事実Table 2に示すごとくわれわれの経験した30例より分離された8株のグラム陰性桿菌中2株(25%)のみ感受性のうえで有効であるにすぎない。しかしわれわれのAB-PC経静脈的使用では、なお70%の有効性が示され、術後創感染防止の目的に臨床的にじゅうぶん使用しうる抗生物質といえる。

最近 β -lactamase (penicillinase)がグラム陰性桿菌のpenicillin耐性に重要な役割を演ずることが知られ、Sabath (1967)は各種抗生剤に耐性を示すグラム陰性桿菌にもとづく慢性細菌尿16例に合成ペニシリンの併用療法をおこない、その71%に相乗効果を認め、penicillinやcephalosporinに耐性を示すのはグラム陰性桿菌に含まれる β -lactamaseの作用によるものであり、methicillin, oxacillin, cloxacillin, nafcillinなどの β -lactamase抑制体がグラム陰性桿菌ペニシナーゼのactive centerにはたらいって相乗効果を示すと述べている。本邦においても三矢・小幡(1969)はAB-PCとcloxacillinの併用により耐性菌尿路感染症治療に有効な成績を収めている。したがってcloxacillinなどの併用はわれわれの成績をいっそう改良するであろうことが期待される。

さて本剤大量投与の生体への影響であるが、術後のHt値の推移および血液像より、まず造血臓器への影響はないものと考えられる。

つぎに肝への影響であるが、総蛋白では術前後の変動はほとんどみられていない。SGOT値、SGPT値もいずれも術前後正常値内の動揺であった。ただNo. 23についてはすでに述べたごとく、他に全く原因がなくして術後8日目くらいより軽度の黄疸がみられ、術後9日目より1日1g投与に減量したところ、15日目より黄疸は消退し、SGOT値、SGPT値も正常値に復した。内科的検索によれば、閉塞性肝障害も否定できないこと、黄疸発生後もなお1g投与を継続したにもかかわらず、黄疸は消退し、SGOT値、SGPT値も正常範囲内に低下したことより考えれば、本例における肝障害はAB-PCによるものと速断はできない。またNo. 30では術後血清肝炎を併発し、その治療中AB-PC投与(1日2g)にもかかわらず治癒している。したがってAB-PCの経静脈的1日4g投与は肝機能にたいした障害をきたすことはないといえよう。しかしながら大量使用(1日6~8g)にてSGOT、SGPT、LDH値の上昇、チモール反応の陽性化の報告があり、大量投与は短期間に打ち切るか、先述せるごとくcloxacillinとの併用により投与量の減少をはかることが合理的であろう。

つぎに腎機能への影響であるが、BUNは術翌日軽度の上昇はみられるもののBUNおよびPSPが術後7日目にむしろ改善し、これは尿路閉塞を解除した泌尿器科的手術例にみられている。AB-PC大量投与による腎機能障害は認められなかった。

30例投与中1例にのみ薬疹がみられたが、そのほかにもみられた2~3の合併症は副作用とは考えられない

ものであった。

(小田完五教授のご校閲に感謝します)

結 語

1. 泌尿器科術後患者 30 例に AB-PC 1 日 4 g を経静脈的に投与し、術創治癒状況、Ht, WBC, SGOT, SGPT, 総蛋白 BUN および PSP 値の推移を観察した。
2. 30 例中少なくとも 21 例 (70%) に満足すべき効果がみられた。
3. AB-PC 大量投与による造血臓器、肝、腎への影響はみられなかった。
4. 30 例中 1 例に薬疹の発生を認めた。

文 献

- 1) 三矢英輔・小幡浩司：泌尿紀要, **15** : 382, 1969.
- 2) Sabath, L.D. & Abraham, E.P. : Nature, **208** : 1066, 1964.
- 3) Sabath, L.D. et al. : New Eng. J. Med., **277** : 232, 1967.
- 4) Sutherland, R. & Batchelor, F. R. : Nature, **201** : 868, 1964.
- 5) Hamilton-Miller, J.M.T. et al. : Nature, **201** : 867, 1964.